

学会記事

第228回徳島医学会学術集会（平成15年度冬期）
平成16年2月1日（日）：於 長井記念ホール

教授就任記念講演

ストレス制御医学の確立をめざして

六反 一仁（徳島大学大学院医学研究科生体制御
医学講座ストレス制御医学分野）

ヒューマンゲノムプロジェクトも終了し、ストレス応答を調節する多くのストレス関連遺伝子が同定された。これらの研究成果をもとに、すべての生物が備えている環境適応反応としてストレス応答が理解され、その生物学的意義が明らかにされつつある。現在、ストレス応答の研究は、ストレス関連遺伝子とその発現シグナルに焦点をあてた研究が主流である。今後、遺伝子の再構成（スプライシングバリエーション）や cap 非依存性のトランスレーションバリエーションを介するストレス反応の解明もポストゲノム時代の重要な研究テーマと考えられる。

本講演では、まず、胃の急性ストレス反応をモデルに、視床下部・下垂体・副腎と脳幹部自律神経・副腎髄質を介した熱ショックタンパク質の発現とストレス耐性能の獲得を調節する生体内情報伝達機構を取り上げる。さらに、スプライシングファクターである Tra2-beta のスプライシングバリエーションの発現や、FGF2 のトランスレーションバリエーションを介した新たなストレス応答の分子機構についても紹介する。

次に、現在、徳島大学の多くの先生方にご指導いただきながら開発を進めているストレス評価用 DNA チップについて紹介する。本 DNA チップは、末梢白血球に映し出される“こころのゆがみ”を捉える新しいバイオ・メンタル技術として、文科省科学技術振興調整費に採択され、21世紀 COE プログラム「ストレス制御をめざす栄養科学」事業の基盤技術の一つとしてその成果が期待されている。独自に設計した1,500の遺伝子を搭載したストレス評価用 DNA チップを用いて、健康人及び精神疾患患者300例の医学的データと遺伝子発現のデータベースを既に構築している。実用化オリゴヌクレオチドチップの開発と平行して、日本人のこころのデータベ

ス化を行う作業の中で、本遺伝子発現プロファイリング手法を応用することで、従来心理学的視点から漠然と捉えられてきた個人の“こころ”を映し出せることに着目した。本講演では、ゲノム情報学の導入が行われていない“こころ”の領域において、中枢神経と末梢細胞との相互作用のデータベース化、規則性の抽出、相互作用の予測のための情報解析技術とその表記技術のソフト開発などの取り組みを紹介し、21世紀の重要テーマである“こころと遺伝子”を推進する新たな分野への挑戦についても紹介したい。

セッション1

現代の社会・職場環境と睡眠

- 眠りを犠牲に発達する24時間社会 -

座長 森田 雄介（徳島大情報統合医学講座統合
生理学分野）

橋本 俊顕（鳴門教育大学学校教育学部障
害児教育講座）

1. 睡眠の基礎

森田 雄介（徳島大情報統合医学講座統合生理学分野）

昨年、レム睡眠の発見（1953年）にかかわった研究者のゆかりの地、アメリカのシカゴとフランスのリヨンで睡眠の国際学術集会が開催された。レム睡眠が発見されてから50周年を記念しての集会であった。

レム睡眠の発見を契機に、眠りには発現機構の異なるノンレム睡眠とレム睡眠の二種類が存在することから、睡眠研究者は眠りを一様なものであると考えた「睡眠の一元説」を捨て、「睡眠の二元説」の立場にたって考えるようになった。レム・ノンレム睡眠は、脳波を中心に眼球運動および筋電図に基づいて定義される。この定義に従えば、恒温性脊椎動物である鳥類以上のヒトを含む哺乳類はほとんどすべてレム・ノンレム睡眠を有するが、魚類、両生類、爬虫類はレム・ノンレム睡眠を有しない。後者の動物種が二種類の眠りを有しないのは、睡眠時に我々のような脳波活動を示さないからである。魚類、両生類、爬虫類に見られる睡眠類似状態は行動睡眠と呼ばれる。レム・ノンレム睡眠を有する動物は、脳の進化した高等動物であると言える。

脳の働きによる眠りが科学的に研究されるようになって

てから半世紀経ち、最近の脳の機能解明研究の進展とともに暗黒の世界であった眠りの世界にもやっと光があてられるようになりめざましい発展をとげている。家族性致死性不眠症やナルコレプシーの原因遺伝子の発見、時計遺伝子の発見に加えて、遺伝子操作技術の進歩により、睡眠物質の合成酵素や受容体の欠損あるいは過剰発現動物を作成し、それらの動物を用いた睡眠解析など、睡眠を分子生物学的にアプローチする方法が芽生えている。睡眠調節の分子基盤が明らかにされようとしている。従来、睡眠研究はアприオリに個体レベルでの研究しか対象としていなかったが、ここに至って睡眠の分子生物学的研究が新しい潮流になりつつある。

睡眠は覚醒とともに、我々の行動の基盤であり、生命活動を動と静の両面より交互に、また相補的に支えていて、共に脳によって能動的に調節され、生体を内外の環境に適應させている。

本シンポジウムでは、眠りを犠牲にして発達する24時間社会における、社会・職場環境と睡眠について、各演者に専門の立場から話していただく。最近の調査によれば、日本人成人の5人に1人が何らかの睡眠障害を抱えている。注目すべき点として、日中の過眠、眠気の問題がある。10 - 20代の10人に1人が日中に耐え難い眠気を感じたり、眠ったりして困っている。これは、24時間社会に生活するなかで眠りを犠牲にした結果、多くの人が睡眠不足に陥っていることを意味する。居眠りによる交通事故だけでなく、睡眠不足による昼間の眠気は注意力の低下をもたらし、重大な事故につながる。チェルノブイリ原発事故やスペースシャトル「チャレンジャー号」の事故などもその原因に睡眠障害が絡んでいると指摘されている。JR新幹線運転士の居眠り事故は、我々の記憶に新しいところである。

2. 睡眠と生体リズム

勢井 宏義 (徳島大医学科情報統合医学講座統合生理分野)

生物はその体内に時計を持っており、外的な時間情報のない状態においても、ほぼ24時間周期の生理的活動を維持できる。このリズムは「サーカディアン(概日)リズム」とよばれ、このリズムの発振源「生物時計」は脳の視交叉上核に存在する。睡眠・覚醒、体温、各種ホルモン分泌、血圧など、あらゆる生理学的機構は、この生物時計の支配下にある。ヒトの生物時計は24時間よりも

少し長い(～0.5時間)振動周期を持っているが、網膜からの光情報によって24時間周期に同調している。この光刺激による位相の変化は「位相-反応曲線」によってその特性が示されている。すなわち、生物時計の位相は、夜の前半に光を感受すると後退し、夜の後半に光を感受すると前進するというものである。この性質は、コンビニや塾など、現代の24時間社会におけるリズム機構への弊害を考える際、重要なものとなる。

一方、生物時計の振動メカニズムについては、いわゆる「時計遺伝子」の発見に始まり、分子レベルでの研究が日進月歩で進められている。ほ乳類の場合、clock, bmal1, per1～3, cry1, 2などが主要な時計遺伝子群である。特に、per1, 2は中心的な振動遺伝子と考えられている。clockとbmal1の産物が結合し、核内でポジティブ因子を形成する。ポジティブ因子は、per1, 2のプロモーター部分に結合し、per1, 2mRNAの発現を誘導する。発現したper1, 2mRNAからの産物は、核外においてcry1, 2などの産物と結合しネガティブ因子を形成する。ネガティブ因子は核内に移行し、clock, bmal1 mRNAの発現を抑制する。この転写・翻訳のネガティブフィードバック機構が、サーカディアンリズムを形成すると考えられている。1個の細胞内での振動は、神経ネットワークを形成することによってその振動を増強させ、視交叉上核が示すような強力な振動となる。さらに、視交叉上核からは、睡眠・覚醒、体温などの調節システムへ、神経性あるいは液性の出力機構が存在し、最終的に全身的なサーカディアンリズムが形成される。

それぞれの時計遺伝子を変異させたモデルマウスがすでに作成されており、そのモデルにおける表現系の障害についても研究が進んでいる。また、リズム障害を示すヒトの遺伝子特性についても報告され始めた。今回は、当分野において記録したデータを中心に、基礎研究から見えてくる、生体リズム機構の高次脳機能における重要性について検討したい。

3. 子供の睡眠の現状

橋本 俊顕 (鳴門教育大学学校教育学部障害児教育講座)

睡眠・覚醒リズムは体内時計あるいは生物時計といわれる時計機構によりコントロールされている。このような体内時計は睡眠・覚醒リズムだけでなくホルモン分泌、自律神経機能、代謝機能、体温調節機能などのリズムも

コントロールしており、これにより生体は地球の自転による24時間の環境リズムにうまく適応できるように調整されている。

睡眠・覚醒リズムは発達現象が見られ、新生児期、乳児期、幼児期早期にかけて多相性であり、3～4歳ごろにまでに2相性となる。学童になると単相性となり成人と同じとなる。一日の睡眠時間で見ると加齢とともに夜間の睡眠持続時間が長くなり、逆に昼間の睡眠持続時間は短くなり学童では昼寝をしなくなる。睡眠の質的变化としてはレム睡眠が加齢とともに減少し3～5歳で20%となり成人レベルとなる。ノンレム睡眠については加齢による変動は比較的少ない。

睡眠は人の一生の約1/3の時間を占める脳の重要な生理機能の一つであり、脳の休息・修復と身体の休息・修復、成育という2つの機能がある。昔から「寝る子は育つ」と言う諺があるが、子供の成長にとって睡眠時間の確保は大切である。一日に閉める睡眠時間は1970年代では新生児期には18時間前後であり、その後加齢とともに減少し学童期前には10～11時間くらいとなる。学童では9時間30分前後となり、さらに年齢とともに短くなる。最近、大人の生活が夜型化して後方にずれ、それに付随して子供の生活リズムも後方にシフトし、生活リズムに乱れが生じやすくなっている。NHKの国民生活時間調査によると小学生の平日の平均睡眠時間は1970年、9時間23分、1975年、9時間19分、1980年9時間13分、1985年、9時間4分、1990年、9時間3分、1995年、8時間43分となり、減少を続けている。就寝時刻については夜10時半以降に就寝する者の比率が増加しており、子供の生活の夜型化が進んでいる。当然のことながら学校の授業開始時間は変化していないところから、睡眠時間が短くなり慢性の睡眠不足に陥り、生活のリズムが乱れる原因となる。このような慢性の睡眠時間の減少から朝起こさないと起きられない、起きてまもなくであると消化器官の活動が悪く朝食が食べられない、頭がボーっとして元気が出ない、活動性の低下が見られる、イライラしやすい、キレル、授業中にあくびが多い、居眠りをする、ひどければ登校できなくなるなどのことが生じる可能性がある。その他、身体的にも変化が生じる。睡眠時間が短いと血圧が上昇しやすく、内分泌代謝系にも変化が生じ、耐糖能低下、交換神経活動の亢進、視床下部 下垂体 副腎系の機能異常も起こしうる。

このようなことから、夜間の睡眠時間を十分にとることは生活リズムを規則的にし、精神機能・身体機能の健

康の維持、増進に欠かせないものであると考えられる。子供の生活リズムを前方にシフトさせ、早寝早起きの生活習慣を社会に啓蒙し、意識改革することが求められる。

4. 成人閉塞型睡眠時呼吸障害治療の現状について

宇高 二良（宇高耳鼻咽喉科医院）

要旨：本邦には習慣性いびきを呈するものが約1200万人、閉塞性睡眠時無呼吸症候群（OSAS）患者が約200万人存在するといわれている。2003年2月に起こった山陽新幹線の居眠り運転は社会に大きな衝撃を与え、これらの睡眠時呼吸障害という概念を広く知らしめるきっかけとなった。

近年の医療機器の発達、すなわち酸素飽和度測定を中心とする簡易検査法ならびに経鼻的持続気道陽圧療法（nCPAP）は、OSASに悩む多くの患者の発見、治療に役立っている。しかし、簡易検査法単独では上気道抵抗症候群をはじめとして見逃される症例が少なくなく、他方ではnCPAP単独の治療効果は長期的には60%前後と満足のものではない。

診断にあたっては、Epworth sleepiness scaleなどを用いた問診、耳鼻咽喉科的手法による上気道の形態観察、簡易型の睡眠検査など定形の検査に加え、上気道内圧などを含む終夜睡眠ポリグラフも考慮に入れなければならない。また、治療においてはnCPAPばかりでなく、手術治療、口腔装置などの併用療法を行うとともに、減量、アルコール摂取制限、睡眠体位などの日常生活指導が必要である。

セッション2

生活習慣病 - 危険因子 -

座長 土井 俊夫（徳島大病態情報医学講座病態情報診断学分野）

矢田健太郎（徳島県医師会生涯教育委員）

1. 循環器疾患・高血圧を中心に

仁木 敏晴（徳島県立中央病院）

疾病は遺伝要因、外部要因、および生活習慣要因の関わりによって発症するが、食生活、運動、休養、嗜好な

どの生活習慣が大きくその発症・進行に関与している疾患群を総称して生活習慣病とよぶ。

生活習慣病と考えられるものにはいろいろあるが、循環器領域における究極の疾病としては、脳血管障害、虚血性心疾患、大動脈疾患、末梢動脈疾患などが挙げられる。これらはいずれも主に動脈硬化によって引き起こされる疾病である。動脈硬化の発症・進展に係る危険因子には年齢、性別、家族歴の他に、生活習慣が関与するものとしては高血圧、高脂血症、喫煙、糖尿病、肥満、ストレス、運動不足などがある。そしてこれらの危険因子が多く重なる程、相乗的に動脈硬化が発症・進展することが知られている。

この中でとくに高血圧は重要な危険因子の一つとして考えられており、血圧値が高い程、また長く持続する程、脳血管障害や冠動脈疾患が多く発生することがよく知られている。ここでは循環器疾患の危険因子としての高血圧について述べる。

最近の分子生物学的研究によって、高血圧に関連する多くの遺伝子の存在が知られるようになり、本態性高血圧症は複数の遺伝子が関与する多因子遺伝病であることが明らかになってきた。血圧調整系は、互いに拮抗作用や代償作用を有する多くの因子（遺伝因子ならびに環境因子）からなる典型的な複雑系を形成しているが、高血圧はこれら調節系のバランスが崩れることによって発症すると考えられる。

従来から循環器疾患の危険因子として種々なものが知られているが、近年、このような危険因子の多くが同一個人に共存している現象が注目され、多重危険因子症候群という概念が提唱されている。高血圧はこれら多重危険因子症候群に共通した症候である。本症候群の成因論的因子としてインスリン抵抗性が挙げられているが、その発現には過食、肥満、運動不足、食塩過剰摂取などの生活習慣が係わっていることはよく知られている。

近年、多くの有用な降圧薬が開発され、高血圧治療に大いに貢献していることは事実であるが、根本的治療ではない。高血圧に対する遺伝子治療への道が開かれていない現状では、原因的治療としては環境因子の是正が唯一の方法である。事実、生活習慣の改善によって、降圧のみならず、降圧薬の減量、薬物効果の最大化、共存する危険因子のコントロールなど多くの効果が期待できる。

2. 未成年者の禁煙教育と禁煙外来の実効性

加藤 好包（小松島金磯病院）

喫煙は様々な臓器への発ガン性を指摘されているが、その他、生活習慣病の重大な危険因子とも考えられている。男性の喫煙率は少し低下の傾向にあるが、禁煙運動の先進国といわれている欧米諸国の喫煙率を考慮すると、将来、日本の成年男女の喫煙率は30%程度に収束することが予想される。

日本の高校生の喫煙率も30%を超えるといわれており、このような未成年者が喫煙を継続すると、約半数が喫煙と関連した疾患により、死亡するといわれている。健康増進法の施行により、わが国でも随分、喫煙に対する認識も変化したように思えるが、タバコの自動販売機の存在や先進国と比較すると、タバコが非常に安く購入できることなど、依然として喫煙大国といえる。

未だ、喫煙が常習化していない未成年者に対する禁煙教育が大切であると考え、小松島市医師会では小松島市内の全中学校、高校生を対象に禁煙教育の機会をいただいております、その方法を紹介する。

また生活習慣病の予防すること、タバコの害を知ってもらうため、金磯病院に禁煙外来を開いて十数年経過したが、受診者数も少なく、禁煙教育の効果については周囲の知人から考慮しても惨憺たるもので、喫煙者に対しては悲観的な思いをしている。

当院では受診者に禁煙教育と、動機づけを維持するためにもニコチンテープの投与を併用し、段階的にニコチンの減量し、依存症から離脱させるようにしている。この3年間における禁煙外来患者の経過観察を行い、その実効性について検討した。

しかし、禁煙外来患者の再来してくれる人は少なく、禁煙教育はなかなか効果の挙げることは困難な非効率的な作業と考えている。

有効な禁煙運動は社会が完全な分煙運動を推進すること、タバコの箱に有害性、薬物依存性を明記させること、不正な手段によりタバコが販売されることにならない程度まで、タバコの値段を上げること、実際に患者の治療にあたる医師が禁煙の勧告をすることであろう。禁煙教育の実効性は喫煙者の熱意により、実を結ぶが、動機づけができていない人には禁煙教育もあまり意味がなく、禁煙教育などに依存する人は効果は期待できず、矛盾を抱えている。

3. 動脈硬化と高脂血症

東 博之（徳島大学大学院医学研究科生体制御
医学講座生体情報内科学分野）

動脈硬化症の4大危険因子の一つである高脂血症に対しては、スタチン、フィブラート、レジン、プロブコール、ニコチン、などを用いた薬物療法が有効である。これらの中で最もコレステロール低下作用が強力であり、かつEBMとして確立された薬剤はHMG-CoA還元酵素阻害剤のスタチンである。現在本邦におけるスタチン市場は約3000億円であるが、この医療費が高コレステロール血症患者の治療効果にとって十分な値であるか、また今後この市場の推移を見る上でも我々が行っている高脂血症治療の現状と問題点を把握しておくことは極めて重要である。そこで我々は、四国高脂血症スタディーを立案・実施した。このスタディーから明らかになったことは、冠動脈疾患に対する一次予防、二次予防が必要な患者で血中コレステロール値の測定が成されていた割合が極めて低い（15～30%）、薬物療法が必要な一次予防、二次予防の患者において高脂血症治療薬投与が成されている割合も極めて低い（30～40%）、冠危険因子を有し冠動脈疾患に対する一次予防が必要な患者において、LDLコレステロール値の管理が成功している割合は40～50%である、既に冠動脈疾患を発症し二次予防が必要な患者において、LDLコレステロール値の管理が成功している割合は20～30%と極めて低い、という事実である。即ち、動脈硬化性疾患診療ガイドライン2002年版でのカテゴリーB3、B4、Cといった特に高脂血症の厳重な管理が必要とされる患者群において、約50%の患者のLDLコレステロールレベルは高値のまま治療が不十分であることが明らかになった。

それでは、どこまでLDLコレステロール値を下げればいいのかに関しては、未だ決定的な成績はない。これまで、LDLコレステロール値を125mg/dl以下に低下させてもそれ以上にイベント抑制効果は期待できないと報告されてきた。しかし、最近のHeart Protection Study（Lancet2002, 360: 7-22）やASCOT-LLA（Lancet2003, 361: 1149-1158）は、冠危険因子を多く有する高リスク患者においてはLDLコレステロール値を77mg/dlあるいは87mg/dl程度に低下させることにより心血管イベントをそれぞれ24%および36%低下させることを明らかにしている。即ち、カテゴリーB3、B4、Cといった特に高脂血症の厳重な管理が必要とされる患者群におい

ては、LDLコレステロール値を80mg/dl程度にまで低下させた方がいいのかもしれない。

さらに、スタチンの多面的心血管保護作用も明らかにされ、LDLコレステロール低下作用以外の機序による心血管イベント抑制作用も注目されており、この作用についても説明したい。

4. 糖尿病

野間 喜彦（徳島大学病院検査部）

徳島県は人口10万人対の糖尿病による死亡率が9年連続日本一となっています。私のところにも、マスコミや企業から、徳島県の糖尿病死亡率についての問い合わせが多く寄せられてきます。しかし、残念ながら、徳島県における糖尿病の実態調査は不十分で、徳島県における糖尿病死亡率が本当に高いのか、また、糖尿病死亡率が高い原因は何かという疑問を説明するに足る資料は不足しています。不十分ながらも本県で実施された糖尿病の実態調査では、糖尿病発症の危険因子、糖尿病患者数、糖尿病治療状況などのすべての項目で、他県と比べて少なくとも優れている項目はなく、死亡率日本一が正しいかはさておいても、徳島県の糖尿病死亡率が高いことは間違いなしと考えられます。

糖尿病では、合併症による生活の質の低下が問題となります。糖尿病による死亡率が高いということは、合併症による死亡率が高いということであり、合併症が高率に存在することを示唆し、すなわち、生活の質が低下した人が多いということを意味しています。

糖尿病による死亡率の低下、生活の質の低下の予防のためには、糖尿病発症の予防を目的とする1次予防、糖尿病発症を早期診断し、早期治療を行なう2次予防、糖尿病発症後の慢性合併症の進展を予防する3次予防のそれぞれについての対策が必要であると考えられます。

私たちは、徳島県糖尿病医会、徳島県糖尿病療養指導士会、日本糖尿病協会徳島県支部の事務局を担当し、徳島県における糖尿病の1次予防、2次予防、3次予防の各段階に介入すべく努力をしておりますが、今後のさらなる努力が必要であると痛感しています。

今回は、徳島県の現状に照らし合わせて、何をどう改善していくべきか、新たに何がなされるべきか、日頃の私の考えを述べさせて頂きたいと思います。

徳島県における糖尿病による死亡率を低下させ、糖尿

病による生活の質の低下を減少させることは、一朝一夕にできることとは思えませんが、長期間にわたる耐えざる努力によって達成できるものと信じております。そのためには、少なくとも、徳島県の医療界全体の協力とコンセンサスが必要であります。

医療に関わるすべての方々に、1次から3次までの糖尿病予防に対するご理解とご協力をいただけるようお話をさせて頂きたいと存じます。

ポスターセッション

1. 下部直腸癌の術前放射線化学療法による新しい治療戦略

池本 哲也, 宮谷 知彦, 金本 真美, 矢和田裕子, 倉橋 三穂, 安藤 勤, 寺嶋 吉保, 三宅 秀則, 田代 征記 (徳島大臓器病態外科学分野)
生島 仁史 (同放射線医学分野)

下部直腸進行癌は肛門縁からの距離および局所リンパ節転移によって根治的切除を目指す目的にしばしば腹会陰式直腸切断術が選択され恒久的人工肛門の造設を余儀なくされる。今回我々は、下部直腸進行癌に対して術前放射線化学療法を施行し、臨床的かつ病理学的病期を後退させ、根治的に低位前方切除術を行い得た数例を経験したので、当科の現在までの成績と比較しつつ、文献学的考察を加えた上で報告する。

症例は平成15年に当科で手術された下部直腸進行癌7例。肛門縁からの腫瘍の距離は5 cm から9 cm であった。5例に術前に40Gyの放射線照射と5-FU300mg/m²/日を5投2休で4クール投与を行なった。放射線化学療法を施行した全ての症例で大腸ファイバー上腫瘍の肉眼的形態は縮小し、2例においてCT, MRI上リンパ節腫大も検出不能となり、他臓器浸潤が疑われた1例において浸潤臓器との境界は明瞭となった。放射線化学療法を施行した全例で開腹手術が施行された。放射線化学療法が手術操作に影響をあたえることはなかった。照射の影響を考慮し、2例で一時的人工肛門の造設を行った。術後は全例で際たる合併症も認めなかった。病理学的検索では遠隔転移のある1例を除く4例においてD>dであり、治癒切除が得られたと考えられた。Main tumorに明らかなdown stagingが得られたと考えられた症例は5例中3例であった。術前放射線化学療法導入前の下部直腸癌症例の恒久的人工肛門造設率は66%であり、放射線化学療法の導入により括約筋温存術式が増加している。

当科においては腫瘍の下縁がRbに達する直腸癌で深達度MP以上、リンパ節転移N1(+)以上は術前放射線化学療法の適応としている。経験した5例中3例においてはMain tumorと局所のリンパ節を縮小させ、根治的切除と肛門を温存が可能であった。文献学的には、術前放射線化学療法は局所再発率を減少させ、術後生存率を改善すると報告されており、下部直腸癌の新しい治療戦略になってきている。超低位直腸癌は腹会陰式直腸切断術となる症例が多いが、術前放射線化学療法を導入することによって超低位前方切除(肛門管吻合や肛門外吻合)が行われる症例が増加する可能性も高い。今後長期予後や、術後の肛門機能の解析が進めば、放射線化学療法を先行して行い、低位前方切除を行なう当科の方法は下部直腸癌の標準的治療となるものと考えられる。実際の臨床経過等、症例別に提示する。

2. 摂食促進物質オレキシンとグレリンの生殖機能に対する影響の検討

清川麻知子 (徳島市民病院産婦人科)

松崎 利也, 尾形 理江, 岩佐 武, 清水 扶美, 田中 尚子, 苛原 稔 (徳島大女性医学分野)

摂食調節機構と生殖機能は密接に関連しており、最近発見された摂食促進物質オレキシン(ORX)とグレリン(GHR)は視床下部においてGnRHのパルス状分泌を抑制し、LH分泌を抑制することが報告されている。今回我々はORX, GHRを急性および慢性的に脳室内投与し、性周期に与える影響を検討した。方法は、1)急性投与実験:両側卵巣摘出後の成熟雌ラットの第3脳室内にORX-A 3 nmol, GHR 1 nmol, 生理食塩水を単回投与し、投与2時間後の摂食量、投与30分後の血清LH濃度、LHパルス状分泌を検討した。2)慢性投与実験:脳室内に14日間持続的にORXA(3 nmol/日)とGHR(250 pmol, 2.5 nmol/日), 生理食塩水を投与し、摂食量と累積体重、性周期の観察を行った。急性投与実験では、ORX群, GHR群の摂食量は対照群に比し有意に多く、平均LH値, LHパルス状分泌の頻度も有意に低かった。また慢性投与実験では、GHR群は有意な摂食量増加と体重増加を認め、ORX群でも同様の傾向が見られた。一方、膣スメアの周期性は保たれており、性機能は維持されていると考えられた。よって摂食制限で観察される慢性的な性機能抑制は、摂食促進物質GHRまたはORXの単独作用では起こらず、摂食制限時に生理的に変動す

る複数の因子の総合的作用で発現するものと考えられた。

3．勃起不全治療薬『パイアグラ』の使用経験

小倉 邦博（小倉診療所）

性的不能は医療法上疾病として認められていなかった為、泌尿器科医でさえ、その診断と治療は困難であった。

平成11年3月23日『パイアグラ』が発売され、生活改善薬として全て自費診療にて処方可能となった。医師側には説明責任を負わされ、患者には自己責任下で使用する事とされた。

平成15年11月までに195例の投与経験を得た。その患者背景と投与前の健康状態、投与前後における性的改善度の比較などについて検討を行ったので発表する。

4．前立腺肥大症患者におけるアビシヨット錠の臨床効果発現時期の検討

小倉 邦博（小倉診療所）

【目的】国際前立腺症状スコア（I-PSS）を指標として、前立腺肥大症（BPH）に伴う排尿障害に対するナフトピジル（アビシヨット錠）の効果発現時期を検討した。

【対象】BPHに伴う排尿障害と診断され、I-PSSが8点以上の症例を対象とした。

【方法】ナフトピジルとして食後25～75mgを原則6週間経口投与した。I-PSSを患者自身で問診表に記入し、I-PSSの点数が投与前に比べ、0.75倍以下に減少した日を効果発現日とした。

【結果】有効解析症例数は35例、年齢は41～73歳（平均59.7歳）であった。ナフトピジル投与により、I-PSSは、投与前17.0から3日後11.5、7日後9.8、2週後7.3、4週後6.4および6週後6.9へとそれぞれ有意に減少した（ $p < 0.001$ ）。ナフトピジルの効果発現日の中央値は6日（25%値は3日、75%値は14日）であった。そして、3日後までに効果が発現したのは35例中17例（48.6%）であり、7日後までに効果発現した症例を累積すると23例（65.7%）であった。I-PSSの各項目に関しても、投与2週間までにいずれも有意な改善効果が認められた。効果発現時期に影響を及ぼす要因について調べたが、明らかな相関関係を示す因子は認められなかった。

【結語】ナフトピジルの効果発現時期は各症状で若干の差はあるが、投与2週後までには大半の症例で認められることが示唆された。

5．ヒトSOX15の機能に関する研究

閻 洪涛，新家 利一，陳 剛，木下 桂午，梅野真由美，佐藤 陽一，中堀 豊（徳島大分子予防医学分野）

梅野真由美（徳島大保健学科）

背景）ヒト精巢決定因子 SRY（sex-determining region on Y）はヒト性決定の鍵を握る遺伝子であるが、その機能的は明らかとなっていない。今回 SRY が属する SOX ファミリーのメンバーである SOX15 と性分化関連遺伝子の発現との関連について検討した。

方法及び結果）

最初にヒトセルトリー細胞様の性質をもつ NT2/D1 細胞株が SOX15 が発現するか否かを RT-PCR 法を用いて検索した。その結果 SOX15 は NT2/D1 細胞において発現していることが明らかとなった。次に GFP-SOX15 融合タンパク質発現ベクターを構築した。NT2/D1 細胞株に導入し、GFP-SOX15 の細胞内局在を検討したところ、この融合タンパク質は核に局在することが明らかとなった。さらに MIS および claudin11 のおのおののプロモーターをホタルルシフェラーゼに結合したコンストラクトを作成し、SOX15 過剰発現下で各プロモーター活性を測定した。MIS プロモーターに対しては殆ど影響はなく、claudin11 プロモーター活性については、コントロールと比較して2.5倍程度の活性の増加が認められた。考察）ごく最近、他の研究者からの報告によって SOX15 は精巢において SRY の発現直後よりその発現が亢進することが報告された。SOX15 と性分化関連遺伝子との関連を解析した報告は現在までなく、我々の報告が最初である。

6．当院における植え込み型除細動器（ICD）の使用経験

移植後の臨床成績および本治療の問題点

宮島 等，日浅 芳一，大谷 龍治，宮崎晋一郎，友兼 毅，小倉 理代，尾原 義和，尾形 竜郎，鈴木 直紀，弓場健一郎，高橋 健文，細川 忍，岸 宏一（徳島赤十字病院循環器科）

背景および目的：1999年に第1例目の ICD 植え込みを施行して以来、当院ではこれまで計24例に使用した。症例の蓄積により植え込み成績と臨床経過を追跡し、本治療における問題点を検討する。

結果： 適応となったのは全例心室頻拍である。基礎心疾患は陳旧性心筋梗塞16例、心筋症5例、心サルコイ

ドーシス 1 例, Brugada 症候群 1 例, 特発性心室頻拍 (弁置換術後で弁輪部起源) 1 例であった。植え込みは全例局所麻酔下でおこない, 除細動閾値測定時のみ短時間静脈麻酔を使用することで, 低心機能症例にも安全に施行可能であった。平均術時間は 2 時間 (1.5~3.5 時間) で, 術中合併症は認めなかった。ペースングリードはスクリーインタイプを使用しているが, 心房リードによる慢性期穿孔が 13 例中 3 例 (1 例のみ心タンポナーデ発症) に発生し, dual chamber タイプで 2 例 (8%) に誤作動を生じた。植え込み後に実質作動を認めたものは 6 例 (25%) にとどまっており, アミオダロンの併用によって不整脈のコントロールは比較的良好であった。経過中心不全のために 3 例, 心筋梗塞再発によって 1 例が死亡した。植え込み適応と判断した 3 例が社会的制限 (車の運転) を理由に拒否して薬物治療を行っている。

結論: ICD は心内膜電極の使用で短時間で安全に植え込みが可能であるが, 心不全の改善効果がなく, 次世代の両室ペースング機能付き ICD の認可が待たれる。現在の診断プログラムでは dual chamber タイプを使用しても誤作動の予防は完全でなく, 社会的制限に対する対応も含めて解決すべき問題点が残されている。

7. 高用量ドブタミン負荷心エコー法による左室心筋虚血の質的評価

吉岡 隆文 (徳島大医学科 4 年)

田畑 智継, 田中 英治, 原田 顕治, 木村恵理子, 楠 完治, 河野 智仁, 若槻 哲三, 西角 彰良, 野村 昌弘, 伊東 進 (徳島大臓器病態治療医学分野)

高用量ドブタミン負荷心エコー法 (DSE) は, 非侵襲的に心筋虚血を検出する方法として用いられている。また, 近年開発されたストレイン映像法 (TSI) は心筋局所壁運動の定量的評価法である。我々は, TSI 法を用いて左室心筋の虚血部位と非虚血部位における, DES 施行時の用量による壁運動の変化を詳細に検討した。対象はシンチにて左冠動脈病変が疑われた 16 例である。傍胸骨左室短軸断面におけるカラー組織ドプラ断層図を, ドブタミン 5, 10, 20, 30 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 投与下で記録し, 前壁および下壁領域における収縮期最大ストレイン (Strain) をオフライン解析した。5 例は前壁および下壁のいずれにおいてもドブタミンの増量により Strain は次第に増加し, 「虚血なし」と判定された。一方, 11

例は後壁における Strain は用量依存性に増加したが, 前壁における Strain はコントロール時 (0.52 ± 0.30) に比べて一時的に増加するものの (0.73 ± 0.23), その後のドブタミン増量により有意に減少したことから (0.23 ± 0.09), 「虚血あり」と判定された。虚血ありと判定された部位では肉眼的には必ずしも壁運動異常を認めなかったが, 有意な冠動脈狭窄病変の存在が示唆された。TSI 法は視覚的な壁運動評価に比べて, より定量的に心筋虚血を検出しうる方法と考えられた。

8. ストレインイメージング法を用いたドブタミン負荷心エコーの検討

田中 英治, 田畑 智継, 原田 顕治, 木村恵理子, 楠 完治, 河野 智仁, 若槻 哲三, 西角 彰良, 野村 昌弘, 伊東 進 (徳島大臓器病態治療医学分野)

背景: 低用量ドブタミンストレスエコー (DSE) 法は, 心筋 viability を非侵襲的に検出する方法として一般に用いられ, また高用量 DSE 法は, 冠動脈病変を非侵襲的に検出する方法として一般に用いられている。一方, ストレイン映像法 (TSI) は, 心臓全体の運動や牽引の影響を受けるという従来の組織ドプラ法の欠点を解決するために開発された。

目的: 低容量および高用量ドブタミン負荷心エコー (DSE) 法施行時に TSI を併用することにより, 心筋虚血を定量的に評価すること。

方法: 陳旧性心筋梗塞症例で, シンチグラフィーにて viable な心筋の存在が示唆された 16 例および負荷シンチグラフィーで虚血が疑われた 14 例に対して, それぞれ低容量および高容量 DSE 法を施行した。各用量において, 1) 米国心エコー図学会の 16 分画を含む断層図から壁運動スコア (WMSI) を計算した。2) 心尖部四腔断層図におけるカラー TDI を記録し, TSI より得られた収縮期最大ストレインおよび収縮期ストレインレートを比較した。

結果: ストレイン映像法のシンチグラフィーに対する感度は, 低容量および高容量 DSE でそれぞれ 94% および 93% であった。

結語: 低容量および高用量 DSE 法にストレインイメージング法を適用することで, 心臓全体の運動や牽引の影響を受けることなく左室収縮能を定量的に, 感度よく検出することが可能であった。

9. ヘパリンコファクター は高齢者における新規動脈硬化抑制因子である

栗飯原賢一，東 博之，赤池 雅史，高森 信行，
金川 泰彦，藤村 光則，吉田 智則，橋詰 俊二，
加藤みどり，山口 普史，池田 康将，加藤 修司，
松本 俊夫（徳島大生体情報内科学分野）
栗飯原賢一，六反 一仁（同ストレス制御医学分野）
荒瀬 友子，近藤 彰（医療法人若葉会 近藤内科病院）

（目的）ヘパリンコファクター（HC）は傷害血管においてトロンピン作用を阻害する作用を有することから，HC 活性は動脈硬化防御に関わっていることが推察される。今回我々は HC，動脈硬化進展抑制における臨床的意義の有無を明らかにすることを目的とした。

（方法）近藤内科病院を受診した心血管系リスクを有する高齢者306名（男性154名，女性152名，平均 69.1 ± 11.4 歳）を解析対象とした。血漿 HC 活性と頸動脈の最大プラーク厚（MPT）の相関の有無につき単回帰解析及び多変量解析で検討した。

（結果）年齢・性を補正した単回帰解析では， $Lp(a)$ ，HbA1c，糖尿病歴が有意に MPT と正の相関を示した。一方 HDL コレステロールと，HC 活性は負の相関を示した。多変量解析の結果，年齢が最大の危険因子であり，男性， $Lp(a)$ ，糖尿病歴も有意な危険因子であった。他方，HDL コレステロールと HC 活性の2因子が有意な MPT の抑制因子であったが，HC 活性の MPT 抑制に対する寄与度は HDL コレステロールよりも強力であった（HCII $P < 0.001$ ，HDL コレステロール $P < 0.05$ ）。

（結論）HC は，高齢者において，独立した新規の動脈硬化抑制因子であることが，明らかとなった。更にその動脈硬化抑制作用は HDL コレステロールを上回ることが示唆された。

10. 学校と連携した小児生活習慣病医療介入

勢井 雅子，田中 久子，棟方 百熊，湯浅 京子，
新家 利一，中堀 豊（徳島大分子予防医学分野）
中津 忠則（徳島赤十字病院）
横田 一郎（徳島大小児医学分野）
河野 知弘，馬原 文彦，古川 一郎，鈴江 襄治（徳島県医師会）
多田 繁行（徳島県教育委員会体育保健課）

徳島県医師会生活習慣病対策委員会は徳島県下の小中学校において平成15年度より春の学校検診で尿糖陽性であった子，肥満度50%以上の子に対して学校より通知し，手上げにより決定した医療機関へ受診することを勧めている。

尿糖陽性者は学校医，かかりつけ医で簡易ブドウ糖負荷試験を受ける。二次医療機関は耐糖能異常，糖尿病の疑いがあれば三次医療機関（徳島大学小児科等）を紹介する。結果報告書は匿名で委員会が収集し，個別アプローチ班にて集計，分析を行っている。平成15年10月現在，尿糖精密検診報告は34名分，うち正常11名，腎性糖尿15名，耐糖能異常5名，糖尿病3名である。

平成15年3月，全小中学校に徳島県版標準体重を用いた肥満度判定シートを配布した。平成14年度の体格調査において50%以上の高度肥満児数（小児肥満の健康管理システム対象者）は約1400名であり，小児肥満精密検診報告は平成15年10月現在，389名である。検査結果，指導内容について分析し，フィードバックのため報告する。

耐糖能異常，小児肥満の外来は継続した生活指導が重要であり，今後も医療機関でのフォローアップおよび学校との連携強化を図っていく。

11. Virtual reality による幻覚体験が気分及ぼす影響

大蔵 雅夫（徳島文理大学大学院臨床心理学）

【はじめに】幻聴や幻視などの幻覚は統合失調症患者に出現することが多いが，客観的な症状であるために幻覚に基づいた不安や恐怖は他者に理解されがたかった。しかし，最近の Computer Technology の進歩によって virtual reality を応用した幻覚の疑似体験が可能となった。そこで本研究では，健常者に幻覚を疑似体験させ，気分とくに不安の変化を測定することができたので報告する。【対象と方法】本実験への参加に同意した臨床心理学専攻の大学院生20名を対象とした。幻覚の提示は「virtual hallucination」(ヤンセン・ファーマ株式会社)

を用い、幻覚を約5分間体験させた。この装置は Motion Tracker および Face-Mounted Display を使用して、CG により幻視を、イヤホンからのステレオ音声により幻聴を擬似体験させることができる。被験者は実験前後と1週間後の3回(7名は実験前と1週間後の2回)にわたって、State-Trait Anxiety Inventory(STAI)を施行し、1週間後にTVゲームの経験や本実験と関連した夢の頻度などについても調査した。【結果と考察】状態不安(Tスコア)については、実験前から既に上昇していた不安(40.5 ± 8.8)は幻覚体験直後(44.9 ± 11.5)に上昇傾向を示し、1週間後(36.2 ± 8.9)には有意に低下した。一方、特性不安では有意な変化はみられなかった。状態不安の変化の大きさはTVゲームの開始年齢、幻覚体験に関する夢の頻度などとは関連性はみられず、その他有害な事象も認められなかった。

12. 緩和ケア病棟における心理検査の実施について

中川 裕貴, 西牧 利浩, 渡部 明子, 大蔵 雅夫(徳島文理大学大学院臨床心理学)

荒瀬 友子, 近藤 彰(近藤内科病院)

〔はじめに〕人生の最期を、その人らしく生きることを援助するのが緩和ケアである。緩和ケアにおいては、疼痛など身体症状についての報告は数多くあるが、患者の心理面についての報告は少ない。そこで本研究では、終末期にある患者の心理状態を明らかにするために、心理検査を個別に実施すると同時に、緩和ケア病棟において心理検査を実施する意義についても調査した。

〔対象と方法〕緩和ケア病棟入院中で、かつ同意が得られた患者19名(73.2 ± 14.07 歳)を対象に、患者への負担が少ないSTAIとバウム・テストを実施し、告知・未告知、性別などと心理検査所見(STAIの状態不安・特性不安の得点、バウム・テストの形式分析・動態分析)との関係について検討した。一部のケースでは繰り返し測定した。また病棟スタッフに対して心理検査の活用に関するアンケートを行った。

〔結果と考察〕未告知患者よりも告知患者の方が、男性患者より女性患者の方が不安度が高かった。繰り返し測定できた3名では、経過に伴って不安が高まる傾向が見られた。また、心理検査を通して思い出などが吐露されるケースが多く見られ、心理検査がコミュニケーション・ツールとしての機能を果たすことが分かった。アンケートの結果、多くの病棟スタッフが患者との関わりに

戸惑いを持ちながらも、心理検査所見を活用できていない現状が明らかになった。発表当日は対象患者数をさらに増やして報告する予定である。

13 「ホスピス徳島」における癌患者の傍腫瘍性精神神経症候群の発症頻度とその臨床的意義

荒瀬 友子, 近藤 彰, 谷田 典子, 富永恵美子, 加藤 修司, 川井 尚臣(医療法人若葉会 近藤内科病院 ホスピス徳島)

栗飯原賢一(徳島大ストレス制御医学分野)

大蔵 雅夫(徳島文理大学人間生活部人間福祉学科)

桜井 えつ(住友医院)

田中 恵子(新潟大学医学部脳研究センター神経内科学分野)

ホスピス病棟での癌末期患者においては様々な精神神経症状がみられ、頻度は一般内科病棟の患者より多く見られる。原因の一つとして傍腫瘍性精神症候群がある。その発症頻度は欧米では1%程度であるが本邦ではまだ検討されていない。当院ホスピス病棟での傍腫瘍性精神神経症候群の有無と頻度を検討した。

2002年1月から2003年7月に当院入院の末期癌患者120名について検討した。腫瘍の転移および浸潤によるものではなく、また薬剤の影響および感染によるものではない原因不明の精神神経症状がみられた患者について臨床的検討を行い患者血清を用いて抗神経自己抗体を検討した。

末期癌患者120名中、原因不明の精神神経症状のみられた患者は4名で、頻度は3.3%であった。症例1, 58歳男性, 小細胞癌+脳炎・イートンランバート症候群, 抗Hu抗体など既知の抗神経抗体陽性。症例2, 81歳女性, 肺癌+脳炎, 症例3, 69歳女性, 子宮癌+躁状態, この2症例では抗原未同定の抗神経組織抗体陽性。症例4, 70歳男性膵臓癌+意識障害 非特異的抗体陽性であった。症例1, 2, 3は確実な傍腫瘍性精神神経症候群であり, 症例4は疑い例であった。

当院ホスピス病棟での傍腫瘍性精神神経症候群の発症頻度は3.3%と欧米の報告より頻度が高く, この症候群を正確に診断することが今後の末期癌患者の治療・ケアに重要であると考えられる。

14. 宇宙フライトによって増加するアトラクチン遺伝子の解析

浅野間友紀, 二川 健, 平坂 勝也, 近藤 茂忠, 六反 一仁, 岸 恭一 (徳島大栄養生理学講座)
池本 円, 武田 伸一 (国立精神神経センター・神経研究所)

無重力環境は生体にさまざまな影響を及ぼす。中でも無重力による骨格筋の萎縮は代表的なもののひとつである。そこで無重力による筋萎縮のメカニズムを解明するために、実際にスペースシャトルに搭載した宇宙フライトラットの萎縮した骨格筋の遺伝子発現の変化を DNA マイクロアレイ法によって解析した。数多くの遺伝子の発現レベルが宇宙フライトにより変動したが、その中でも発現が著明に増大した新規骨格筋分泌蛋白質アトラクチンに着目した。

アトラクチンは膜貫通型と分泌型のアイソフォームが存在し、膜貫通型アトラクチンは毛色やエネルギー代謝の調節を行っていることが既に報告されている。ラット骨格筋では主に分泌型アトラクチンが発現している。この筋分泌型アトラクチンは宇宙フライトだけでなく絶食、坐骨神経切断によりその mRNA の発現が増大した。分泌型アトラクチンを COS 7 細胞に強発現させると、メディアム中に放出され長期間蓄積することが分かった。現在この分泌されたアトラクチンが脂肪細胞や筋細胞の遺伝子発現に影響を及ぼさないか検討中である。これらの実験を通して筋肉から分泌されたアトラクチンにはホルモン様作用があり、エネルギー代謝の調節や摂食の調節に関わっている可能性を考察する予定である。

15. 不完全型 Heerfordt 症候群の 1 症例

竹内 伸司, 青野 純典, 矢野 聖二, 西岡 安彦, 谷 憲治, 曾根 三郎 (徳島大分子制御内科学分野)
中村 克彦, 武田 憲昭 (同耳鼻咽喉科学分野)

【症例】62歳男性【主訴】左上腕部の皮下腫瘍

【既往歴】50歳時に C 型肝炎【現病歴】平成15年 8 月初旬頃より微熱が続いていた。8 月29日に右顔面神経麻痺が出現した。当院耳鼻咽喉科で mPSL にて加療されたが、1 ヶ月で約 8 kg の体重減少認め、また左上腕部の皮下腫瘍に気づき増大傾向があったため、精査目的に当科紹介され入院した。【現症】左上腕部に径約 3 cm の腫瘍を触知。右表情筋麻痺、味覚麻痺あり。額のしわ寄せ不能。【臨床経過】CT で縦隔・肺門部リンパ節腫

大, Ga シンチで集積亢進 (左上腕, 縦隔, 両側肺門, 両側大腿, 左臀部), 気管支肺胞洗浄液中のリンパ球 CD 4 / 8 上昇 (11 3), 両側虹彩炎, 左上腕部皮下腫瘍生検で非乾酪性肉芽腫を認めたことから顔面神経麻痺を合併したサルコイドーシス (Heerfordt 症候群) と診断した。右顔面神経麻痺に対して PSL (20mg 連日経口投与) を開始した。皮下腫瘍は徐々に縮小し, 2 週後には顔面神経麻痺はほぼ完全に回復した。【考察】Heerfordt 症候群はサルコイドーシスの一亜型であり, ぶどう膜炎, 耳下腺腫脹, 顔面神経麻痺の 3 徴に微熱を伴った完全型と, 3 徴のうち 2 つと微熱を伴った不全型に分類される。本症例は Heerfordt 症候群の不全型と診断されたが, 顔面神経麻痺の鑑別診断においてサルコイドーシスの可能性を念頭に置く必要性を示唆する貴重な症例と考えた。

16. 脊髄小脳変性症に伴う予測的姿勢調節の減弱

北岡 和義, 漆原 良, 勢井 宏義, 森田 雄介 (徳島大統合生理学分野)

中村 和己, 梶 龍児 (同神経情報医学分野)

動作に伴う身体動揺や重心変化を予測的に抑えるために、動作開始以前より姿勢筋の活動が変化する一連の現象は予測的姿勢調節 (anticipatory postural adjustments; APAs) と言われている。運動失調を伴う神経疾患における APAs の先行研究については、片麻痺 (Slijper et al. 2002) やパーキンソン病 (Latash et al. 1995, Aruin et al. 1996), 脊髄小脳変性症 (spinocerebellar degeneration; SCD, Timmann and Horak 2001) などが報告されている。その多くは APAs の減弱を報告しているが、SCD においては APAs には健常者との明らかな差は認められず、SCD における APAs への影響は少ないとしている。しかし先行研究において用いられた踏み出し動作は主動作と姿勢調節の分離が難しいため、疾病による影響が明らかになりにくかったことが考えられる。そこで本研究では、先行研究とは異なる動作課題である上肢挙上動作を主動作とする APAs を SCD 患者と健常者間で比較することにより SCD が APAs に与える影響の再検討を行った。その結果、健常者群と比較して SCD 群において APAs の減弱が認められた。従って、APAs の出現には小脳および脊髄が重要な役割の一端を担うことが示唆された。

17. シェーグレン症候群の涙腺炎に対する抗 CD4 抗体点眼療法の開発

林 勇樹, 安友 康二 (徳島大生体防御医学分野)

林 勇樹, 塩田 洋 (同視覚病態学分野)

石丸 直澄, 新垣理恵子, 林 良夫 (徳島大歯学部口腔病理学)

(目的) シェーグレン症候群 (SS) は、涙腺、唾液腺へのリンパ球浸潤と組織破壊を特徴とする難治性自己免疫疾患である。治療として、全身への免疫抑制剤投与等が挙げられるものの、重篤な副作用が問題である。そこで我々は、SS 涙腺炎に対する特異性の高い局所療法の開発を目的として、抗 CD4 抗体点眼投与の SS モデルマウス涙腺炎に対する治療効果を検討した。

(方法) 生後 3 日目に胸腺摘出した NFS/sld マウスに 2 週間または 4 週間連日、抗 CD4 抗体を点眼投与した。コントロールとしてラット IgG 点眼投与群を置いた。その後経時的に涙液量測定、病理組織学的検査、FACS による所属リンパ節細胞及び脾細胞表面マーカーの解析を行った。また、SS の自己抗原である __ fodrin に対する血清自己抗体を ELISA により測定した。

(結果・考察) SS モデルマウスに抗 CD4 抗体を点眼投与した群では、コントロール群と比較して、涙腺において炎症所見の著明な改善が見られた。また、頸部リンパ節の CD4 陽性 T リンパ球上の CD 4 4 等の T リンパ球活性化マーカーが低下していた。更に、__ fodrin に対する血清自己抗体も抗 CD4 抗体投与群で低下していた。つまり、SS モデルマウスに抗 CD4 抗体を点眼投与することで、比較的特異的に涙腺炎が抑制されることが明らかとなり、今後の臨床応用の可能性が示唆された。

18. クラドリピンとブスルファンを用いたミニ移植

- 臨床研究の紹介と症例呈示 -

後藤 哲也, 尾崎 敬治, 一宮 理子, 橋本 直子,

藤野 修 (徳島赤十字病院血液科)

同種造血幹細胞移植は、術前処置の化学療法や放射線療法と移植された同種リンパ球を介した抗腫瘍免疫により、難治性悪性腫瘍の根絶を期する治療法である。しかし、通常の前処置は大量の抗癌剤・放射線を用いるため、その毒性によるリスクが高く、若年者で全身状態が良好な少数の症例にのみ適応が限定されてきた。最近、同種免疫反応による抗腫瘍効果の優位性を示唆する事実が次々と明らかになり、同種造血幹細胞移植を成功させる

ためにはドナー由来の細胞 (造血幹細胞とリンパ球) を十分に定着させることが最も重要であるとの認識が高まってきた。この考え方に基づいて登場した、いわゆるミニ移植は、強力な免疫抑制作用を有するもののその他の臓器毒性が少ないクラドリピンなどのプリン誘導体を用いることで、従来の術前療法と比較しレジメン関連毒性を軽減した、骨髄非破壊的同種造血幹細胞移植術と定義されている。臓器毒性が少ないことから、従来の骨髄破壊的移植が適応とならない 50 歳以上の高齢者や、心臓・肝臓などの重要臓器障害のある患者、2 回目以降の移植患者がミニ移植の対象になりうる。当施設ではこの新たな移植法の臨床開発を進める目的で、国立がんセンター中央病院を中心とした多施設共同研究に参加している。今回、徳島県での同種移植成功例としては最高齢に属すると思われる、57 歳のハイリスク骨髄異形成症候群の一例を呈示し、本研究の意義を紹介する。

19. The Characteristics of Mortality in Tokushima Prefecture

Indriani, Masako Sei, Yutaka Nakahori (Department of Human Genetics and Public Health, Graduate School of Proteomics, The University of Tokushima)

OBJECTIVE: The aim of this study was to describe the trend and geographical distribution of mortality based on it causes in Tokushima Prefecture at year 2000.

METHOD: Standardized Mortality Rates (SMR) by sex was calculated to identify geographical difference in mortality. These SMR were compared using Spearman correlation coefficient.

CONCLUSION: It was found as follows; (1) the hypertension and pneumonia occurred uniform at all region of Tokushima Prefecture (2) the death caused by hypertension was not uniform at all region but it had high value of SMR of female at the occurred region (SMR max is 20.65 for male and 9.49 for female) (3) correlation analysis showed that the hypertension relates to person income, average age and population density/km² (Spearman coefficient correlation: 0.394, 0.394 and 0.399, $p < 0.01$). Furthermore, the change of the mortality from previous years also discussed.

20．院内感染拡大防止のための接触可能性者の特定の試み

片山 貴文，森口 博基（徳島大医・歯学部附属病院医療情報部）

新型コロナウイルスなどの感染拡大防止のための有効な手段は，迅速に接触者を特定して隔離することである。しかしながら本院では，毎日2,000名を超える患者や医療スタッフが活動しており，接触の組み合わせは膨大で手作業で解明することは困難である。そこで，重大な院内感染が生じた場合に，迅速に接触者を特定できる仕組みの構築を試みた。

構築にあたり，人との接触の観点から，各オーダー情報の中に記録されているスタッフ情報の存在について調査した。その結果，1日あたり医師17,000件，看護師40,000件，薬剤師2,000件，コメディカル他500件の情報が記録されていることが分かった。また，オーダー別では，看護36,000万件，共通14,000件，処方3,000件，注射3,000件，検査1,000件，入院1,000件であった。

以上のように，各種のデータベースの中に散在している状況では，迅速に利用できないため，1つのデータベースへの集約を行った。また，このデータベースを簡単に操作するための道具として，ボタン型の画面を通じてデータの絞り込みができる市販ソフトを用いた。接触可能性者を特定する情報は，院内感染の発生時期や場所，患者といった一次感染源の情報などであるが，この仕組みを使えば，莫大な情報の中から迅速にデータの絞り込みが可能になる。今後は，実際に感染リスクの低減や早期の感染拡大防止がどこまで可能になるのか，有効性を明らかにしたいと考えている。

21．徳島大学病院における臨床試験支援体制

- 治験外来の現状について -

西矢 昌子，中西 りか，宮本登志子，井村 光子，有内 和代，泉 美也子，須崎 友紀，山上真樹子，浦川 典子，石澤 啓介，伏谷 秀治，久次米敏秀，高松 典通，東 博之，三宅 秀則，松崎 健司，影治 照喜，新井 英一，寺尾 純二，楊河 宏章，苛原 稔（徳島大学病院臨床試験管理センター）

最近，治験は地域の中核病院が果たすべき重要な業務の一つとなっている。本院では，平成11年に治験管理センターを開設し，治験実施の支援基盤を拡充しており，その一環として，被験者サービスの点からより良い診療環境の提供が重要な因子との考えのもと，平成13年10月から外来棟に治験外来（室）を設置し，被験者および担当医師の便宜を図っている。そこで，その現状について報告する。

治験外来のより良い活用を考えるため，被験者および診療科医師にアンケートを行ったところ，被験者は治験に参加することで特別な扱いを受けることに関しては肯定的であり，通常の診療時間よりは，治験のために別に診療時間を設定すること（特別枠診療）を望んでいるという結果が得られ，また，診療科医師も特別枠診療には肯定的であった。そこで現在，2名の治験コーディネーター（CRC）が治験外来（室）に常駐し，診療科医師との連携を図りながら治験患者の特別枠診療を進めている。一方，医師によっては特別枠診療は時間等の制限により困難な場合があるという現状も示唆されたことから，診察の待ち時間等を利用し，CRCを通じて新しい治療や食品についての情報などの提供も開始している。

今後は現在構想中の地域医療機関と連携した治験実施における情報提供等の面からも，治験外来を有効に活用して治験環境基盤の整備をさらに進めていく予定である。